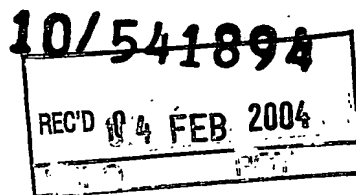


Rec'd PET/PTO 08 JUL 2005



**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen:

103 00 325.8 ✓

Anmeldetag:

9. Januar 2003 ✓

Anmelder/Inhaber:

Hexal AG, Holzkirchen/DE

Bezeichnung:

Granulat mit öliger Substanz, Herstellungsverfahren
und Tablette

IPC:

A 61 K 9/16

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 18. Dezember 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Agurks

09. Januar 2003/ch

Granulat mit ölicher Substanz, Herstellungsverfahren und Tablette

Die Erfindung bezieht sich auf Retard-Formulierungen für korrosive und/oder hydrophile Wirkstoffe. Die Herstellung dieser Retard-Formulierungen erfolgt erfindungsgemäß mit Hilfe eines Granulators, in dem eine Mischung aus Wirkstoff(en) und Retardierungsmittel(n) mit einer öligen Substanz besprüht wird.

Eine Möglichkeit Retard-Formulierungen zu erhalten, besteht üblicherweise in der Herstellung von Tabletten oder Kapseln, die den pharmazeutischen Wirkstoff dispergiert in einer Matrix enthalten. Die Matrix bildet eine kontinuierliche Phase um den Wirkstoff und erlaubt so eine graduelle Freisetzung. Ein Vorteil einer Retard-Formulierung ist das gleichmäßige und langanhaltende effektive Wirkstoffniveau bei Freisetzung. Der zeitliche Abstand zwischen den einzelnen Tabletteneinnahmen ist für retardierte Arzneiformen größer als bei schnellfreisetzenden Formulierungen. So kann eine bessere Patienten-Compliance erreicht werden.

Bekannte Verfahren zur Herstellung von Retard-Formulierungen mit lipophiler Matrix sind insbesondere u.a. die Schmelzgranulierung sowie die Schmelzextrusion.

EP 0 630 235 B1 offenbart den Prozeß der Schmelzpelletierung. In einem Pflugscharmischer wird der Wirkstoff mit wasserunlöslichen, wachsartigen Bindemitteln (Smp. > 40 °C) zu

Pellets verarbeitet. Gemäß EP 0 654 263 A1 wird so nur eine geringe Ausbeute an Pellets im gewünschten Größenbereich erzielt.

In EP 0 654 263 A1 wird ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von sustained-release Partikeln durch Schmelzgranulierung beschrieben. In einem Hochgeschwindigkeitsmischer werden Wirkstoff-Teilchen mit einem schmelzbaren Träger (z. B. Öle, Wachse, Smp. 35-150 °C) und optional mit einer freisetzungskontrollierenden Komponente (Salze, Lactose, HPMC) gemischt, wobei das Trägermaterial durch Energiezufuhr erweicht wird. Die so erhaltenen, abgekühlten Agglomerate werden auf einen Durchmesser < 2 mm gebracht. Die Maschenweite der Siebe darf nicht zu klein sein, sonst werden sie durch die unter Druck schmelzenden Agglomerate verstopft. Die gesiebten Partikel werden erneut im Hochgeschwindigkeitsmischer erweicht, so daß die feinen Partikel von den größeren aufgenommen werden. Ein geringer Prozentsatz des Trägers kann erneut zugesetzt werden. So wird eine gute Ausbeute an Partikeln bestimmter Größe und gleichmäßiger Freisetzungsrates, insbesondere für sehr gut wasserlösliche Substanzen, erhalten. Allerdings verringert sich die Freisetzungsrates nach dem Verpressen der Partikel zu Tabletten.

Gemäß EP 0 789 559 B2 kann der Prozeß von EP 0 654 263 A1 hinsichtlich Ausbeute, Wirkstoffbeladung und Einheitlichkeit der Partikelgröße verbessert werden, wenn die Agglomerate aus Wirkstoff und schmelzbarem Träger extrudiert werden.

EP 0 731 694 B1, EP 1 023 896 A2, EP 624 366 B1 und EP 729 751 A1 beschreiben Matrixformulierungen für Tramadol mit hydrophilen/hydrophoben Polymeren,

substituierten/unsubstituierten C8-C50 Kohlenwasserstoffen (Fettsäuren, Pflanzenöle, Wachse) oder Polyalkylenglycolen als Retardierungsmittel. Die sustained-release Matrices können beispielsweise durch Naßgranulierung des Wirkstoffs mit Cellulosederivaten, Vermischen der Granulate mit Fettalkohol und anschließendes Pressen und Formen der Granulate hergestellt werden. Auch eine Beschichtungstechnik ist möglich. Der Wirkstoff kann auch mit einem Bindemittel, das einen Smp. über 40 °C aufweist (z.B. hydrierte Pflanzenöle), beispielsweise in einem Pflugschar-Mischer pelletiert werden.

US 4,013,784 betrifft Retard-Formulierungen mit einer Fettmatrix aus Triglyceriden mit C12-C18 Fettsäuren. Mit Hilfe eines Hochgeschwindigkeitsmischers wird der Wirkstoff mit Calciumsalzen in einem (oder mehreren) geschmolzenen Triglycerid(en) dispergiert. Die Granulate lassen sich aus der Dispersion durch einen Hochdruck-Atomizer, eine vibrierende Düse oder durch Erkaltenlassen in Platten mit anschließendem Zerschneiden herstellen.

In US 4,132,753 wird die Herstellung von sustained-release Granulaten durch Infrarot-Bestrahlung einer Mischung aus pulverförmigem Wirkstoff und feinteiligem, wachsartigem Material in einem „rotating tumbling cylinder“ beschrieben. Hier wird der Wirkstoff über den Schmelzpunkt des wachsartigen Materials erhitzt und sinkt in das noch nicht geschmolzene wachsartige Material ein.

In WO 92/06679 wird ein verbessertes Verfahren der Schmelzgranulierung offenbart, indem der Wirkstoff in kohäsiver Form (Partikelgröße < 20µm) und z. B. ein lipophiles Bindemittel

eingesetzt werden. So können Pellets mit geringer Porösität erzielt werden.

WO 93/07859 und WO 96/14058 beschreiben die Herstellung von sustained-release Matrix-Formulierungen mit Hilfe der Schmelzextrusionstechnologie.

EP 0 043 254 A1 betrifft die Verwendung eines niedrigschmelzenden und eines hochschmelzenden Lipids zur Herstellung einer Matrix-Retard-Formulierung mit Hilfe von Extrusions- oder Granulierungstechnik. Ziel ist es, den Wirkstoff thermisch wenig zu belasten.

WO 99/01111 offenbart eine sustained-release Tramadol-Formulierung mit einem stabilen Freisetzungsprofil, das durch „curing“ der festen, wachsartige Substanzen enthaltenden Matrix-Formulierung für einen bestimmten Zeitraum bei einer bestimmten Temperatur erzielt wird. Die Herstellung erfolgt bevorzugt über Extrusion und Pelletierung.

WO 98/52684 beschreibt ein verbessertes Verfahren der Schmelzextrusion mit einer integrierten, speziellen Kühlzone im Schneckenextruder.

In EP 0 914 823 A1 wird eine Tramadol-Retard-Formulierung mit einem Fettalkohol als Matrixbildner beschrieben. Mit dem Fettalkohol wurde ein Matrixbildner gefunden, der eine Freisetzung des Wirkstoffs über 24 Std. ermöglicht. Hier wird der Wirkstoff in einem Wirbelschichtgranulator mit mikrokristalliner Cellulose gemischt und mit einer isopropanolischen Lösung des Fettalkohols besprüht. Nach dem

Sieben erhält man ein gut fließfähiges Granulat, das zu Tabletten verpresst wird.

In WO 99/65471 wird ein Verfahren zur Herstellung von Retard-Tabletten beschrieben, bei dem eine flüssige Öl-in-Wasser-Emulsion auf eine wirkstoffhaltige Pulvermischung oder ein Granulat gesprüht wird. Das so erhaltene fettüberzogene Granulat wird zu Tabletten gepresst. Nur die Tabletten, aber nicht die Granulate zeigen eine verzögerte Wirkstoff-Freisetzung.

In EP 0 665 830 B1 wird das Problem der Korrosivität von Tilidin-Hydrochlorid-Semihydrat durch die Verwendung von Tilidindihydrogenorthosphat umgangen. Das Phosphat-Salz ist im Gegensatz zum Hydrochlorid-Salz in keiner Weise hygroskopisch und reagiert daher nicht mit metallischen Werkstoffen unter Korrosion.

Vorzüge der Schmelzextrusion sind a) eine hohe Wirkstoffbeladung, auch für wasserlösliche Wirkstoffe, b) eine hohe Dichtigkeit und c) eine geringe Porösität der Pellet- bzw. Partikeloberfläche und damit verbunden eine gute Retardierung. Die Extrusion ist daher eine oft gewählte Methode zur Herstellung von Retard-Formulierungen.

Nachteilig bei den Extrusionsverfahren ist, daß beim Abkühlen der geschmolzenen Massen -aufgrund der unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften der Komponenten - zum einen eine Entmischung auftreten kann, zum anderen aber auch bei Verwendung oligomerer oder polymerer Substanzen ein Molekulargewichtsabbau erfolgen kann. Letzteres kann zu einer eingeschränkten Wirkung der retardierenden Polymere führen. Auch die Produkthomogenität ist häufig unbefriedigend.

Die Schmelzextrusion ist ein kontinuierliches Verfahren mit hohem Energie-Einsatz und daher zeit- und kostenintensiv.

Bei der Schmelzeinbettung in einem beheizbaren Mischer als auch beim Extrusionsverfahren sind die große Anzahl der Verfahrensschritte sowie die Staubproblematik an den Schnittstellen der verschiedenen Verfahrensschritte ein Nachteil. In der Regel sind die so gewonnen Einbettungen oder Extrudate zu grob für eine direkte Weiterverarbeitung. Sie müssen unter aufwendigen Bedingungen gesiebt werden, d.h. die Produktion ist zeit- und kostenintensiv. Zudem kommt es bei diesen Verfahren zu einer unerwünschten Wärmebelastung der wirkstoffhaltigen Mischungen.

Bei der Wirbelschichtgranulierung von Wirkstoffen mit Fetten oder Wachsen erhält man nach den bisher bekannten Verfahren wenig kompakte und sehr poröse Granulatkörner, die keine ausreichende Retardierung der Wirkstofffreisetzung aufweisen.

Besondere Probleme ergeben sich bei der Verarbeitung von korrosiven Wirkstoffen. Beispiel für einen korrosiven Wirkstoff ist Tilidin-Hydrochlorid, das stark hygroskopisch ist und mit metallischen Oberflächen (z. B. Tablettenstempel) reagiert. Bei der Herstellung von Tabletten oder Granulaten mit diesen Wirkstoffen sind daher besondere Anforderungen für die Klimatisierung der Arbeitsräume und an den Korrosionsschutz der verwendeten Apparaturen und Werkzeuge zu erfüllen.

Aufgabe der Erfindung ist ein einfacher und effektiver Prozeß zur Herstellung von Retard-Formulierungen mit Hilfe von Granulatoren, wobei die Formulierungen ein definiertes

sustained-release Freisetzungsprofil für den(die) Wirkstoff(e) aufweisen sollen. Der Herstellprozeß soll allgemein für verschiedene Wirkstoffe und unterschiedliche Freisetzungsprofile anwendbar sein. Das Verfahren soll sich außerdem für korrosive und/oder hydrophile Wirkstoffe eignen.

Gemäß einer Ausführungsform wird die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe durch ein Verfahren zur Herstellung eines Granulats für eine Arzneimittelformulierung gelöst, bei dem man

- (i) eine Mischung umfassend oder bestehend aus
 - einem oder mehreren Wirkstoffen und
 - einem oder mehreren Retardierungsmittelnmit einer öligen Substanz benetzt und
- (ii) die Mischung granuliert.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe durch ein Verfahren zur Herstellung eines Granulats für eine Arzneimittelformulierung gelöst, bei dem man

- (i) einen oder mehrere Wirkstoffe mit einem oder mehreren Retardierungsmitteln mischt,
- (ii) die erhaltene Mischung mit einer öligen Substanz benetzt und
- (iii) die erhaltene Mischung granuliert.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man eine Mischung (i) gemäß der ersten Ausführungsform oder eine Mischung (ii) gemäß der zweiten Ausführungsform mit einem Gehalt an einem oder mehreren Hilfsstoffen verwenden, insbesondere mit einem Gehalt an einem oder mehreren Füllmitteln, Fließregulierungsmitteln, Netzmitteln und/oder Sprengmitteln.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren mit der öligen Substanz durch Aufsprühen benetzen.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren bei Raumtemperatur mit der öligen Substanz benetzen.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren für die Mischung (i) gemäß der ersten Ausführungsform oder für die Mischung (ii) gemäß der zweiten Ausführungsform mindestens einen korrosiven und/oder hydrophilen Wirkstoff vorsehen. Ein Beispiel für den Stand der Technik korrosiver Wirkstoffe liefert EP 0 665 830.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren einen Wirkstoffgehalt von 0,1 bis 98 und insbesondere 0,5 bis 70 Gew.-% vorsehen (auf Basis Granulat-Gesamtgewicht).

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren für die Mischung (i) gemäß der ersten Ausführungsform oder für die Mischung (ii) gemäß der zweiten Ausführungsform als Retardierungsmittel ein lipophiles Retardierungsmittel bzw. einen Fettmatrix-Bildner vorsehen, insbesondere in Kombination mit einem Hydrogelmatrix-Bildner und/oder Gerüstmatrix-Bildner.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren als Retardierungsmittel eine Kombination aus Fettmatrix-Bildner und Hydrogelmatrix-Bildner vorsehen.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren als Retardierungsmittel eine Kombination aus Fettmatrix-Bildner und Gerüstmatrix-Bildner mit wasserlöslichem Hilfsstoff vorsehen.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren als ölige Substanz ein natürliches Öl, ein synthetisches Öl, eine Lösung von Wachs in Öl oder dünnflüssiges Wachs verwenden.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren einen Gehalt an ölicher Substanz von 0,2 bis 20 und insbesondere 1 bis 7,5 Gew.-% vorsehen (auf Basis Granulat-Gesamtgewicht).

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren das erhaltene Granulat zusätzlich mit einer Aussenphase aus einem oder aus mehreren Retardierungsmitteln versehen.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren mit einem Wirbelschichtgranulator oder einem Pflugscharmischer granulieren.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren mit Hilfe eines Granulatbindemittels granulieren, insbesondere in Form einer Lösung (Granulierlösung) des Granulatbindemittels in einem Lösungsmittel.

Schließlich kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren das erhaltene Granulat zu Tabletten weiterverarbeiten.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Tabletten, bei dem man ein Granulat zu Tabletten verarbeitet, das gemäß einem erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung eines Granulats für eine Arzneimittelformulierung erhalten worden ist.

Bei der Weiterverarbeitung eines erfindungsgemäßen Granulats zu Tabletten oder bei der erfindungsgemäßen Herstellung von Tabletten kann man Hilfsstoffe verwenden, insbesondere Füllstoffe, Schmiermittel, Fließregulierungsmittel und/oder Sprengmittel.

Schließlich kann man eine erfindungsgemäß erhaltene Tablette mit einem Überzug versehen.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung ein Granulat, das gemäß einem erfindungsgemäßen Verfahren erhalten worden ist.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung ein Granulat für eine Arzneimittelformulierung, wobei das Granulat aus einer Mischung aus

- einem oder mehreren Wirkstoffen und
- einem oder mehreren Retardierungsmitteln besteht oder sie umfasst, wobei
- die Mischung mit einer öligen Substanz benetzt ist.

Das erfindungsgemäße Granulat kann mindestens einen korrosiven und/oder hydrophilen Wirkstoff enthalten oder umfassen.

Schließlich betrifft die Erfindung eine Tablette, die nach einem erfindungsgemäßen Verfahren erhalten worden ist.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß eine hinreichende Retardierung und eine gute Verarbeitbarkeit eines Wirkstoffs auch mittels Granuliertverfahren erreicht werden kann, wenn man eine Mischung aus Wirkstoff(en) und lipophilen Retardierungsmittel(n) (= Fettmatrix) vor oder während der Granulierung mit einer öligen Substanz besprüht. Die ölige Substanz benetzt bzw. befilmt die Oberfläche der Wirkstoffpartikel und hydrophobisiert diese. Die so erhaltenen, nicht-klebenden Granulate lassen sich gut weiterverarbeiten, z. B. sieben und tablettieren. Durch die Einbettung des Wirkstoffs in eine Fettmatrix in Kombination mit einer öligen Substanz wird ein direkter Kontakt des Wirkstoffs mit den Werkzeugoberflächen vermieden, d.h. es können auch korrosive Wirkstoffe zu Granulaten verarbeitet werden. Auch die Bildung von Verunreinigungen, die durch einen Kontakt des Wirkstoffs mit Metallionen der Werkzeugoberflächen katalysiert wird, läßt sich durch diese Art der Wirkstoffeinbettung stark verringern. Die Kombination aus Fettmatrix und öliger Substanz führt zu einer besonders guten Einbettung des/der Wirkstoffs/Wirkstoffe. Daraus resultiert eine gute Retardierung der Wirkstofffreisetzung.

Als Granulatoren können Wirbelschichtgeräte oder Pflugscharmischer eingesetzt werden. Bevorzugt wird in einem Wirbelschichtgerät granuliert.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung von Retard-Formulierungen wird/werden zunächst der (die) Wirkstoff(e) mit mindestens einem lipophilen Retardierungsmittel (=Fettmatixbildner) und ggf. ein oder mehreren Hilfsstoffen (z. B. Füllmittel, Fließregulierungsmittel, Netzmittel und/oder Sprengmittel) in einem Wirbelschichtgranulator gemischt. Diese

Mischung wird bei Raumtemperatur mit einer öligen Substanz besprüht. Nachfolgend wird eine bindemittelhaltige Granulierlösung auf die Partikel aufgesprüht. Bei diesem Aufsprühen können Partikel, bestehend aus Wirkstoff(en), Retardierungsmittel(n), ggf. Hilfsstoffen und öliger Substanz, eine Temperatur von 30 bis 40 °C aufweisen. Das so erhaltene Granulat kann optional mit einer Außenphase aus einem oder mehreren Retardierungsmitteln versehen werden. Nach dem Trocknen und Sieben erhält man ein fließfähiges Granulat mit einheitlicher Korngrößenverteilung.

Als bevorzugte Beispiele für korrosive Wirkstoffe seien genannt: Tilidin-Hydrochlorid, Ranitidin-Hydrochlorid, Clindamycin-Hydrochlorid, Doxepin-Hydrochlorid, Citalopram-Hydrobromid, Amitriptylin, Cetirizin und Piroxicam. Die korrosiven Wirkstoffe können als pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Hydrate, Solvate sowie in Form von Derivaten eingesetzt werden. Die korrosiven Wirkstoffe können auch in Kombination mit weiteren nicht-korrosiven Wirkstoffen eingesetzt werden. Bevorzugt wird eine Kombination von Tilidin-Hydrochlorid und Naloxon-Hydrochlorid.

Die Wirkstoffgehalte können je nach eingesetztem Wirkstoff und gewünschter Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variieren. So kann die Wirkstoffkombination im Bereich von 0,1 bis 98 Gew.%, vorzugsweise von 0,5 bis 70 Gew.% bezogen auf das Gesamtgewicht des für eine Arzneimittelformulierung vorgesehenen Granulats liegen.

Zu den Retardierungsmitteln zählen Fettmatrix-, Hydrogelmatrix- und Gerüstmatrixbildner.

Als lipophile Retardierungsmittel (=Fettmatrixbildner) eignen sich beispielsweise

- Fettalkohole wie Stearylalkohol;
- Mono-, Di- und Triglyceride wie Glycerinmonostearat, Precirol (Glycerinpalmistearat) oder Compritol (Glycerinmonobehenat mit 0.2-0.3% Magnesiumstearat);
- hydrierte Pflanzenöle wie hydriertes Rhizinusöl (Cutina HR);
- Wachse wie Bienen-, Carnauba- oder mikrokristallines Wachs.

Als bevorzugte lipophile Retardierungsmittel werden

Glycerinmonobehenat und/oder hydriertes Rhizinusöl eingesetzt.

Die Fettmatrixbildner sind in Konzentrationen von 5 bis 60 Gew.%, insbesondere von 10 bis 50 Gew.% bezogen auf das Gesamtgewicht der Arzneiform enthalten.

In Kombination mit einem oder mehreren Fettmatrixbildnern können auch Hydrogelmatrixbildner verwendet werden wie z. B.

Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Ethylhydroxyethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Methylcellulose, Alginate, Carbomer (Polyacrylsäuren), Natriumcarboxymethylcellulose, Tragant Gummi oder Gelatine.

Diese Polymere können hydratisieren und eine gelartige Schicht bilden, welche langsam durch Diffusion und Erosion den Wirkstoff freisetzen kann.

Bei einer weiteren kontrolliert freisetzenden Matrixform wird/werden der/die Wirkstoff(e) zusammen mit wasserlöslichen Hilfsstoffen in ein Gerüst, gebildet aus wasserunlöslichen, unverdaulichen Hilfsstoffen eingebettet. Durch Herauslösen der löslichen Bestandteile entstehen Poren, durch die der Wirkstoff nach außen diffundieren kann. Als Gerüstmatrixbildner können Polymere wie z. B. Ethylcellulose, Celluloseacetat oder Polymethylmethacrylate eingesetzt werden.

Bevorzugt wird eine Kombination aus Fett- und Hydrogelmatrix verwendet.

Als ölige Substanz eignen sich Neutral-, Sesam-, Erdnuß-, Oliven-, Mandel-, Rhizinus-, Sojabohnen-, Kokos-, Baumwoll-samen-, Mais-, Raps-, Sonnenblumen-, Weizenkeimöl sowie flüssiges Paraffin. Es können auch Wachslösungen in organischen Ölen oder dünnflüssiges Wachs verwendet werden. Besonders bevorzugt wird Neutralöl. Unter Neutralöl (Miglyol) versteht man eine Mischung von kurz- und mittelkettigen Triglyceride, vorwiegend mit den Fettsäuren Capryl- (C8) und Caprinsäure (C10). Zu den Miglyolen zählen auch Ester mit Propylenglykol. Bevorzugt wird Miglyol 812. Die öligen Substanzen sind in Konzentrationen von 0.2 bis 20 Gew.%, insbesondere von 1 bis 7,5 Gew.% bezogen auf das Gesamtgewicht des Granulats enthalten.

Folgende Hilfsstoffe können bei der Granulatherstellung eingesetzt werden: Fließregulierungsmittel wie z. B. Aerosil, Talkum; Granulatbindemittel wie z. B. Gelatine, Stärkekleister, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Pektin-Schleim, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylacetat und/oder Polyvinylalkohol; Trockenbindemittel wie z. B. mikrokristalline Cellulose, Stärke, modifizierte Stärke, Lactose und/oder Saccharose; Lösungsmittel für eine Granulierlösung wie z. B. Wasser, Ethanol, Isopropanol, Aceton oder deren Mischungen; Sprengmittel wie z. B. Natriumcarboxymethylstärke, Crospovidon; Netzmittel wie beispielsweise Natriumlaurylsulfat oder Natriumdocusat.

Die erfindungsgemäßen Granulate können zu Tabletten weiterverarbeitet werden.

Für die Tablettenherstellung können folgende Hilfsstoffe verwendet werden:

- Füllstoffe wie Cellulose und/oder Cellulosederivate (z. B. mikrokristalline Cellulose), Zucker (z. B. Lactose, Glucose, Saccharose), Zuckeralkohole (z. B. Mannit, Sorbit), Stärke (z. B. Kartoffel-, Weizen-, Mais- und/oder Reisstärke),
- Schmiermittel wie Magnesiumstearat, Calciumstearat, Stearinsäure, hydrierte Pflanzenöle und/oder Talkum,
- Fließregulierungsmittel
- Sprengmittel

Die Tabletten können einen Überzug aufweisen.

Die Erfindung wird durch nachstehende Beispiele näher erläutert, ohne aber den Erfindungsumfang damit einzuschränken.

Beispiel 1:

Die folgenden Stoffe werden zur Herstellung von Tilidin-Hydrochlorid Tabletten verwendet.

Bestandteile	Prozent (%)	Gewicht (mg/Tablette)
Tilidin Hydrochlorid Hemihydrat	25,7	102,87
Naloxon Hydrochlorid	2,3	8,80
Hydroxypropylmethylcellulose	10,5	40,00
Aerosil	0,5	2,00
Hydriertes Rhizinusöl	17,9	68,50
Compritrol	17,0	64,89
Kollidon	1,96	7,50
Neutralöl	5,0	19,11
Gereinigtes Wasser		150,0
Tablettose	16,6	66,38
Magnesiumstearat	0,52	2,0
Gesamt	100	382,1

Tilidin Hydrochlorid Hemihydrat, Naloxon Hydrochlorid, Hydroxypropylmethylcellulose, Aerosil, Hydriertes Rhizinusöl und Compritrol werden abgewogen, gesiebt und anschließend in einem

Wirbelschichtgranulator gemischt. Diese Mischung wird im Wirbelschichtgranulator mit Neutralöl und dann mit einer Granulierlösung von Kollidon in Wasser besprüht. Das so erhaltene Granulat läßt man im Wirbelschichtgranulator trocknen. Nach dem Sieben durch ein 1 mm Sieb erhält man ein gut fließfähiges Granulat. Dieses wird in einem Freifallmischer mit Tablettose und Magnesiumstearat gemischt und zu Tabletten mit einem Gewicht von 382 mg je Tablette verpresst.

Beispiel 2:

Die folgenden Stoffe werden zur Herstellung von Tabletten mit Tilidinmesilat verwendet.

Bestandteile	Prozent (%)	Gewicht (mg/Tablette)
Tilidinmesilat	29,8	119,25
Naloxon Hydrochlorid	2,2	8,80
Microcellac	17	67,95
Hydroxypropylmethylcellulose	10	40,00
Aerosil	0,5	2,00
Hydriertes Rhizinusöl	17,1	68,50
Compritol	20	80,00
Kollidon	1,9	7,50
Rhizinusöl	1	4,00

Gereinigtes Wasser		150,0
Magnesiumstearat	0,5	2,00
Gesamt	100	400,0

Die Herstellung der Tabletten erfolgt analog zu Beispiel 1.

Freisetzungsprofil

Apparatur zur Bestimmung der Tilidin-Freisetzung:

Zelle: Basket

Medium: 0.2 M Phosphatpuffer pH = 6,8

Temperatur: 37°C

Rührgeschwindigkeit: 150 UpM

Zeit/min	Freigesetztes Tilidin in %
30	40
60	62
120	77
180	82
240	85
360	88
480	90
600	91
720	92

Beispiel 3:

Die folgenden Stoffe werden zur Herstellung von Tabletten mit Tilidinmesilat verwendet.

Bestandteile	Prozent (%)	Gewicht (mg/Tablette)
Tilidinmesilat	31,2	119,25
Naloxon Hydrochlorid	2,3	8,8
Hydroxypropylmethylcellulose	10,5	40,00
Aerosil	0,5	2,00
Hydriertes Rhizinusöl	17,9	68,50
Compritol	17,0	64,89
Kollidon	1,96	7,50
Neutralöl	5,0	19,11
Gereinigtes Wasser		150,0
Tablettose	13,1	50,0
Magnesiumstearat	0,52	2,0
Gesamt	100	382,1

Die Herstellung der Tabletten erfolgt analog zu Beispiel 1.

Freisetzungsprofil

Apparatur zur Bestimmung der Tilidin-Freisetzung:

Zelle: Basket

Medium: 0.2 M Phosphatpuffer pH = 6,8

Temperatur: 37°C

Rührgeschwindigkeit: 150 UpM

Zeit/min	Freigesetztes Tilidin in %
30	29
60	46
120	62
180	69
240	74
360	81
480	85
600	88
720	90

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines Granulats für eine Arzneimittelformulierung, bei dem man

- (i) eine Mischung umfassend oder bestehend aus
 - einem oder mehreren Wirkstoffen, und
 - einem oder mehreren Retardierungsmitteln mit einer öligen Substanz benetzt und

(ii) die Mischung granuliert.

2. Verfahren zur Herstellung eines Granulats für eine Arzneimittelformulierung, bei dem man

- (i) einen oder mehrere Wirkstoffe mit einem oder mehreren Retardierungsmitteln mischt,
- (ii) die erhaltene Mischung mit einer öligen Substanz benetzt und
- iii) die erhaltene Mischung granuliert.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, bei dem man eine Mischung gemäß Anspruch 1 (i) oder Anspruch 2 (ii) mit einem Gehalt an einem oder mehreren Hilfsstoffen verwendet, insbesondere mit einem Gehalt an einem oder mehreren Füllmitteln, Fließregulierungsmitteln, Netzmitteln und/oder Sprengmitteln

4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man mit der öligen Substanz durch Aufsprühen benetzt.
5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man bei Raumtemperatur mit der öligen Substanz benetzt.
6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man für die Mischung gemäß Anspruch 1 (i) oder Anspruch 2 (ii) mindestens einen korrosiven und/oder hydrophilen Wirkstoff vorsieht.
7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man einen Wirkstoffgehalt von 0,1 bis 98 und insbesondere 0,5 bis 70 Gew.-% vorsieht (auf Basis Granulat-Gesamtgewicht).
8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man für die Mischung gemäß Anspruch 1 (i) oder Anspruch 2 (ii) als Retardierungsmittel ein lipophiles Retardierungsmittel vorsieht, insbesondere in Kombination mit einem Hydrogelmatrix- und/oder Gerüstmatrix-Bildner.
9. Verfahren nach Anspruch 8, bei dem man als Retardierungsmittel eine Kombination aus lipophilen Retardierungsmittel und Hydrogelmatrix-Bildner vorsieht.
10. Verfahren nach Anspruch 8, bei dem man als Retardierungsmittel eine Kombination aus lipophilem Retardierungsmittel und Gerüstmatrix-Bildner mit wasserlöslichem Hilfstoff vorsieht.

11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man als ölige Substanz ein natürliches Öl, ein synthetisches Öl, eine Lösung von Wachs in Öl oder dünnflüssiges Wachs verwendet.
12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man einen Gehalt an öliger Substanz von 0,2 bis 20 und insbesondere 1 bis 7,5 Gew.-% vorsieht (auf Basis Granulat-Gesamtgewicht).
13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man das erhaltene Granulat zusätzlich mit einer Aussenphase aus einem oder mehreren Retardierungsmitteln versieht.
14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man mit einem Wirbeschichtgranulator oder einem Pflugscharmischer granuliert.
15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man mit Hilfe eines Granulatbindemittels granuliert, insbesondere in Form einer Lösung (Granulierlösung) des Granulatbindemittels in einem Lösungsmittel.
16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man das erhaltene Granulat zu Tabletten weiterverarbeitet.
17. Verfahren zur Herstellung von Tabletten, bei dem man ein Granulat zu Tabletten verarbeitet, das gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15 erhalten worden ist.
18. Verfahren nach Anspruch 16 oder 17, bei dem man für die Weiterverarbeitung zu Tabletten oder zur Herstellung von

Tabletten Hilfsstoffe verwendet, insbesondere Füllstoffe, Schmiermittel, Fließregulierungsmittel und/oder Sprengmittel.

19. Verfahren nach Anspruch 18, bei dem man die Tablette mit einem Überzug versieht.

20. Granulat, erhalten nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15.

21. Granulat für eine Arzneimittelformulierung, bestehend aus oder umfassend eine Mischung aus

- einem oder mehreren Wirkstoffen und
- einem oder mehreren Retardierungsmitteln, wobei
- die Mischung mit einer öligen Substanz benetzt ist.

22. Granulat nach Anspruch 21, wobei das Granulat mindestens einen korrosiven und/oder hydrophilen Wirkstoff umfaßt.

23. Tablette, erhältlich nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 16, 17, 18 und/oder 19.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Granuläts mit einer öligen Substanz. Sie betrifft ferner ein Granulat für eine Arzneimittelformulierung und eine Tablette als Weiterverarbeitungsprodukt.